

Aus der Frauenklinik (Direktor: Prof. Dr. Th. Koller) der Kinderklinik (Direktor:
Prof. Dr. E. Freudenberg) u. dem Hygiene-Institut (Direktor: Prof. Dr. Tomcsik)
der Universität Basel

Die Resultate der Rh-Faktoren-Bestimmungen am Frauen- spital, Kinderspital und Hygiene-Institut der Universität Basel

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Paul Herberich

Basel

1 9 5 0

Hoffmannsche Buchdruckerei Felix Kraus Stuttgart

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Herrn Prof. Dr. TH. KOLLER
Tag der Promotion: 9. Juli 1947



Erschienen in der
Zeitschrift für „Geburtshilfe und Gynäkologie“
Band 133, Heft 2, 1950, Seite 187—206

Aus der Frauenklinik (Direktor: Prof. Dr. Th. Koller), der Kinderklinik (Direktor: Prof. Dr. E. Freudenberg) und dem Hygiene-Institut (Direktor: Prof. Dr. Tomesik) der Universität Basel.

Arbeit unter Leitung von Dr. O. Käser (Frauenspital), Dr. F. Hauser (Kinderspital) und Dr. Seidenberg (Hygien. Institut)

Die Resultate der Rh-Faktoren-Bestimmungen am Frauenspital, Kinderspital und Hygiene-Institut der Universität Basel

Von Paul Herberich, Basel

Mit 1 Abbildung und 6 Tabellen

1940 entdeckten Landsteiner und Wiener eine neue antigene Eigenschaft der menschlichen Erythrozyten, welche sie, da sie wenigstens partiell identisch ist mit einem Antigen des Rhesus-Affen (*macacus rhesus*), Rhesus-Faktor (Rh-Faktor) nannten. 85—87% der untersuchten Menschen erwiesen sich dabei als Rh-positiv, d. h. sie besitzen dieses Antigen, 13—15% als Rh-negativ. Die Vererbung des Rh-Faktors gehorcht den Mendelschen Gesetzen und wurde ursprünglich einem einfachen Paar alleler Gene, nämlich Rh (Rh-positiv, dominant) und rh (Rh-negativ, rezessiv) zugeschrieben. Inzwischen hat sich das Bild durch die Entdeckung von Rh-Untergruppen, deren man heute 7 kennt, wesentlich kompliziert. Die Gesetzmäßigkeit der Vererbung gestattet die forensische Anwendung des Rh-Faktors als weitere Hilfe bei Vaterschaftsuntersuchungen. Natürliche (reguläre) Antikörper kommen (im Gegensatz zum ABO-System) im Serum nicht vor, können jedoch durch Immunisierung gebildet werden (Isoimmunoagglutinine). Die Untersuchung der Rh-Eigenschaften eines Blutes geschieht ähnlich wie bei den Blutgruppen mittels Testseren, wobei die Röhrchenmethode der Objektträgermethode vorzuziehen ist. Die Rh-Agglutination ist nicht so grobk lumpig wie bei den klassischen Blutgruppen und kann langsamer eintreten wie bei den klassischen Blutgruppen (bis zu 8 Stunden nach Ansetzen der Probe). Nicht sofort agglutinierte Proben sind deshalb 12 Stunden in feuchten Kammern aufzubewahren. Die Ablesung ist nicht ganz so einfach. Sie setzt eine größere Erfahrung voraus und hat, besonders bei der Objektträgermethode, auf jeden Fall mit der Lupe zu geschehen. Werden die Proben nicht bald in feuchte Kammern gebracht, so entstehen durch Eintrocknung rissige Krusten, welche sehr wohl das Bestehen einer Agglutination vortäuschen können.

1941 erkannten Levine und Mitarbeiter die ätiologische Bedeutung der Rh-Faktoren bei der Entstehung des morbus haemolyticus neonatorum (früher Erythroblastose; in der Folge m. h. n. abgekürzt). Zu dieser Krankheit gehören die kongenitale Anämie, der Ikterus gravis, der Hydrops foetus et placentae und der intrauterine Fruchttod mit Mazeration und Leberzirrhose. Diese Krankheit ergreift Rh-positive Kinder, deren Mütter (in mehr als 90% der Fälle) Rh-negativ sind. Die Erythrozyten solcher Kinder immunisieren die Mütter, die neugebildeten Antikörper erreichen diaplazentar wiederum den fetalen Kreislauf und führen hier zur verhängnisvollen Hämolyse. — Die Erklärung der

Isoimmunisation der Mutter bereitet einige Schwierigkeiten, da ja mäterner und kindlicher Kreislauf durch die plazentare Schranke getrennt sind. Man nahm zunächst an, daß der Antigenübertritt durch Risse in der Plazenta, die hauptsächlich bei der Geburt entstanden, ermöglicht würde. Die Mutter wäre dann erst in einer folgenden Schwangerschaft sensibilisiert, womit übereinstimmen würde, daß fast nie schon das erste, sondern erst spätere Kinder erkranken. Daß aber solche Einrisse in den Kotyledonen sehr selten sind, zeigen uns die häufig ausgeführten und meist negativ verlaufenden Turgeszierungen zur Vollständigkeitsprüfung. Wir versuchten deshalb die Rh-Faktoren auch in der Plazenta selbst nachzuweisen, was uns auch in einem Fall eines Ikterus-gravis-Kindes gelang, während die Proben mit zwei Kontrollplazenten von gesunden Rh-positiven Kindern negativ waren. Es wäre also möglich, daß die Immunisierung der Mutter so vor sich geht, daß die Antigene aus der Plazenta selbst in den mütterlichen Kreislauf übertreten. Eine Annahme, die sehr wohl der weiteren genauen Untersuchung wert wäre.

Zu analoger Antikörperbildung kann es auch durch Transfusionen Rh-positiven Blutes bei Rh-negativen Empfängern kommen. Ja, selbst eine intramuskuläre Injektion von wenigen Kubikzentimeter Blut kann nach Wiener (ein Fall) als Anreiz zur Antikörperbildung genügen! Die Bereitschaft zu dieser Antikörperbildung ist individuell sehr verschieden und wird abhängig gemacht von einem konstitutionellen „Sensibilisierungsfaktor“ K (Wiener, Sonn). Das vermag zu erklären, warum es lange nicht bei jeder pathogenen Rh-Konstellation (Rh-negative Mutter resp. Empfänger, Rh-positives Kind resp. Spender) zur Sensibilisierung kommt.

Die seltenen Fälle von m.h.n., bei denen eine Rh-positive Mutter gefunden wird (ca. 10%), müssen zum größten Teil auf die Rh-Untergruppen (inkl. rh), zum kleineren auf andere Inkompatibilitäten zurückgeführt werden. Antikörper gegen die schwachen Agglutinogene P, M und N spielen in der Pathogenese des m.h.n. kaum eine Rolle, ebensowenig die A-Untergruppen. (Aus Cambridge wurden zwar letzthin 2 fragliche Anti-P-Ikterusfälle mitgeteilt: Editorial Brit. Med. Journ. 1945.)

Daß trotz des natürlichen Vorkommens der spezifischen Antikörper die relativ starken Antigene A und B bei heterospezifischer Schwangerschaft nur selten einen m.h.n. verursachen, findet seine Erklärung in der sog. „secretor“-Eigenschaft. Die meisten Leute, eben die „Ausscheider“, haben nämlich wohl wasserlösliche A- und B-Substanzen, aber keine oder nur Spuren von Rh-Faktoren in ihren Körperflüssigkeiten. Diese gelösten gruppenspezifischen Stoffe sollen nun aber nach Boormann, Dod und Mollison übertretende homologe Antikörper neutralisieren und so die Erythrozyten schützen. Die wenigen beschriebenen Anti-A- oder Anti-B-Hämolysen müßten dann bei „nonsecretors“ aufgetreten sein.

Neue Untersuchungen (Wiener und Sonn 1946) haben nun auch noch eine andere sonderbare Tatsache geklärt, der man bis jetzt nicht auf die Spur gekommen war, daß nämlich oftmals bei der Mutter keine Antikörper nachgewiesen werden konnten, obwohl das Kind klinisch an Ikterus gravis erkrankt war und im übrigen die gefährdende Konstellation: Rh-negative Mutter und Rh-positives Kind bestand. Es handelt sich dabei um die sog. „inkompletten“ oder „blockierenden“ Antikörper, mit denen wahrscheinlich die sog. Glutinine identisch sind (Wiener). Diese sind von kleinerer Molekülgröße als die Vollantikörper und

im Gegensatz zu letzteren nicht bivalent, sondern univalent. Bei der Agglutination mit den gewöhnlichen Antikörpern entsteht, wie in untenstehender Figur schematisch dargestellt ist, ein Netzwerk, welches als Agglutination makroskopisch sichtbar wird. Die blockierenden Antikörper haben jedoch nur eine Valenz zur Absättigung frei, die Erythrozyten werden nicht miteinander verfilzt und es entsteht keine sichtbare Verklumpung (Abb. 1).

Eine Methode zum Nachweis der inkompletten Antikörper ist die folgende: Hat man Verdacht auf Antikörper in einem zu untersuchenden Serum, erhält jedoch beim Zusammenbringen mit Rh-positiven Erythrozyten keine Agglutination, so versetzt man das Gemisch mit einem bekannten potenten Antiserum, welches die Rh-positiven Erythrozyten normalerweise agglutinieren sollte. Bleibt auch jetzt die Agglutination aus, so beweist das, daß die Haptene der Erythrozyten bereits blockiert sind, also die Anwesenheit von blockierenden Antikörpern.

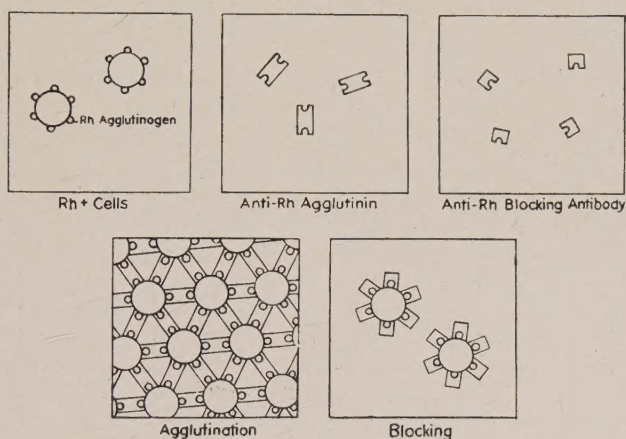


Abb. 1

Eine weitere Methode zum Nachweis der Glutinine ist der Konglutinations-test (Wiener). Diese Konglutination ist makroskopisch nicht von einer gewöhnlichen Agglutination zu unterscheiden. Damit sie zustande kommt, soll eine kolloidale Substanz nötig sein, welche wahrscheinlich identisch sei mit dem X-Protein von Pedersen. Dieser Eiweißkörper zerfällt aber in Wasser, weshalb die zu untersuchenden Blutkörperchen in inaktivem AB-Serum (und nicht einfach in Salzlösungen) aufgeschwemmt werden müssen. Der Unterschied zwischen Agglutinations- und Konglutationsvorgang kann demnach folgendermaßen dargestellt werden:

Rh-Erythrozyten (Rh-Antigen)	+	Rh-Agglutinin (bivalente A.K.)	—————→	Agglutination		
Rh-Erythrozyten (Rh-Antigen)	+	Rh-Glutinin (unival. A.K.)	+	X-Protein (Konglutinin)	—————→	Konglutination

Auch diese inkompletten Antikörper spielen ätiologisch beim m.h.n. die gleiche Rolle wie die bivalenten, ja, sie sind vielleicht noch wichtiger, da sie wegen ihrer geringen Größe die Plazenta wahrscheinlich leichter und früher zu durchdringen vermögen als die großen Vollantikörper.

Eigene Untersuchungen

Unsere Untersuchungen erstreckten sich auf folgende Problemgruppen:

- A. Häufigkeit der Rh-positiven und Rh-negativen Personen unter der Bevölkerung von Basel und Umgebung.
- B. Anzahl der gefährdeten Ehen mit gesunden Kindern.
- C. Habituelle und Frühaborte (bis 16. Woche).
- D. Intrauteriner Fruchttod (2. Hälfte der Gravidität) und Totgeburten.
- E. Morbus haemolyticus neonatorum.
- F. Therapeutische Erfahrungen.
- G. Transfusionszwischenfälle.

A. Wir haben insgesamt 1293 Personen auf ihre Rh-Eigenschaft untersucht und fanden 89,17% Rh-positive und 10,83% Rh-negative (Tab. 1). Levine und Wiener fanden in New York bei der weißen Bevölkerung 13—15% Rh-negative, Dahr in Deutschland 15%, Boorman und Dodd übereinstimmende Zahlen in London.

Tabelle 1. Häufigkeit der AB0- und Rh-rh-Gruppen in Basel
(Vergleich mit der Literatur)

Blut- faktoren	Weiße Be- völkerung New York (Wiener)	Weiße Be- völkerung Ruhrgebiet (Dahr)	Neger New York (Levine, Wiener)	Chinesen New York (Levine, Wong)	Japaner New York (Waller, Levine)	Eigene Resultate	
	%	%	%	%	%	%	absolute Zahlen
0	45	36	47,1	30	26	37,4	479
A	41	47	28,2	34	40	50,6	655
B	10	12	19,6	25,3	23,3	9,2	120
AB	4	5	5,1	10,7	10,7	2,8	39
Total	100	100	100	100	100	100	1293
Rh	85—87	85	95,5	99,3	98	89,17	1153
rh	13—15	15	4,5	0,7	2	10,83	140
Total	100	100	100	100	100	100	1293

Untersuchungen anderer Rassen (Levine, Wong und Waller) zeigten allerdings beträchtliche Unterschiede, nämlich für Neger 5% Rh-negative, für Chinesen 1% und für Japaner 2% Rh-negative. Das stimmt überein mit dem viel selteneren Vorkommen des m.h.n. bei diesen Rassen. Man kann von einer direkten Proportionalität: Häufigkeit des m.h.n. zu Häufigkeit von Rh-negativen in einer Bevölkerung sprechen (Levine). Innerhalb der weißen Rasse wurden jedoch bis jetzt überall die gleichen Werte von 85—87% Rh-positiven gefunden. Dennoch wäre es ja denkbar, daß, wie bei den Blutgruppen, außer den rassischen auch geographische Differenzen vorkommen. Da mit den Rh-Faktoren jeweils auch die Blutgruppe bestimmt wurde, seien hier auch diese Werte kurz angegeben: zur Gruppe A gehören 655 = 50,6% (Frauen 400 = 51,2%, Männer 255 = 49,9%); zur Gruppe 0 479 = 37,4% (Frauen 291 = 37,2%, Männer 188 = 36,8%); zur Gruppe B 120 = 9,2% (Frauen und Männer 9,2%); zur Gruppe AB 39 = 2,8% (Frauen 19 = 2,4%, Männer 20 = 3,9%).

Eine vergleichende Zusammenstellung dieser Zahlen findet sich in Tab. 1.

In Tab. 2 wurde die Geschlechtsverteilung des Rh-Faktors dargestellt. Es zeigt sich dabei kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern.

Der etwas höhere Prozentsatz Rh-negativer Frauen ist wohl darauf zurückzuführen, daß in dieser Statistik auch 28 Fälle von m.h.n., also eine relative Häufung von Rh-negativen Müttern, enthalten sind.

Tabelle 2. Häufigkeit der Rh-positiven und Rh-negativen bei den zwei Geschlechtern

	Männer		Frauen	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Rh	464	90,8	689	88,1
rh	47	9,2	93	11,9
Total	511	100	782	100

Das Verhältnis Rh-positiv : Rh-negativ innerhalb der einzelnen Blutgruppen ist in Tab. 3 dargestellt. Hier ist der höhere Prozentsatz Rh-negativer Individuen der Gruppen B und AB doch immerhin auffallend; jedoch sind die absoluten Zahlen zu klein, um daraus Schlüsse zu ziehen. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist daher äußerste Vorsicht am Platze. So dürfen wir zum Beispiel kaum annehmen, daß bei uns gerade deshalb weniger Rh-negative gefunden wurden, weil der Prozentsatz von B und AB, wo die Rh-negativen nach unserer Tabelle angehäuft wären, gegenüber den entsprechenden Zahlen aus anderen Ländern bei uns kleiner sei. (B und AB zusammen in New York 14%, in Deutschland [H ö b e r] 17%, bei uns 12%). Denn Japaner und Chinesen zeigen gerade das umgekehrte Verhalten, nämlich hohe Zahlen für B und AB (35% resp. 36%) und dennoch sehr niedrige Werte für Rh-negativ (2% resp. 0,7%).

Tabelle 3. Häufigkeit der Rh-negativen und Rh-positiven in den verschiedenen Gruppen des ABO-Systems

	A	O	AB	B
Rh	90,07%	90,18%	82,05%	82,5%
rh	9,03%	9,82%	17,95%	17,5%

B. Anzahl der gefährdeten Ehen mit gesunden Kindern

Im Frauenspital haben wir bei einer Anzahl normaler Geburten (gesunde Neugeborene) Mutter und Kind und, wenn erreichbar, auch den Vater auf ihre Rh-Eigenschaft untersucht. Die Gesamtzahl der auf diese Weise untersuchten Familien beträgt 251. 203mal konnten Vater, Mutter und Kind bestimmt werden, 32mal nur Mutter und Kind und 15mal nur Mutter und Vater (kindliches Blut wegen Hämolyse oder Panagglutination nicht verwertbar). Tab. 4 zeigt die Häufigkeit der einzelnen Rh-Konstellationen.

Die Zahl der Rh-negativen Frauen in dieser Gruppe beträgt 24 = 9,6%, entsprechend den durchschnittlichen Werten in der Bevölkerung. In 19 Fällen (siehe doppelt konturierte Reihe in Tab. 4!) war die für die Entstehung eines m.h.n. günstige Rh-Konstellation gegeben, d.h. in 7,9% (in diese 19 sind die beiden Fälle einbezogen, in denen nur Vater und Mutter bestimmt wurden. Das Kind könnte also, falls der Vater heterozygot Rh-positiv wäre, auch

Rh-negativ sein. Das ist aber sehr unwahrscheinlich.). Mit der Wahrscheinlichkeitsrechnung kommt man auf einen Wert von ca. 12%, wenn man von der Annahme ausgeht, daß 15% der Bevölkerung Rh-negativ sind, während man, ausgehend von 10% Rh-negativen, tatsächlich für ca. 8% die ungünstige Konstellation errechnen kann. Trotz dieser relativ hohen Zahl gefährdeter Ehen leiden jedoch nach amerikanischen Berechnungen nur 0,2% bis 0,33% aller Kinder an m.h.n. (zitiert nach Fanconi 1946, a). Das hängt, wie wir schon gesehen haben, am stärksten ab von der verschiedenen, im allgemeinen geringen Fähigkeit der Mütter, Antikörper zu bilden (Faktor K!).

Tabelle 4. Häufigkeit der gefährdenden Rh-Konstellation (Rh-negative Mutter, Rh-positiver Vater und Rh-positives Kind) bei 251 gesunden Familien

Mutter	Vater	Kind	Anzahl Fälle	Mutter	Kind	Anzahl Fälle	Mutter	Vater	Anzahl Fälle
Rh Rh	Rh Rh	Rh rh	157 6	Rh Rh	Rh rh	26 1	Rh Rh	Rh rh	11 2
rh	Rh	Rh	12	rh	Rh	5	rh	Rh	2
Rh	rh	Rh	18	rh	rh	1	rh	rh	—
rh	Rh	rh	1	Total 33			Total 15		
Rh	rh	rh	6				33		
rh	rh	rh	3				203		
Total			203				251		

C. Habituelle und Frühaborte

Untersucht wurden 61 Fälle, in 20 Fällen die Frau allein, in 41 Fällen konnte auch der Mann testiert werden. Von diesen 61 Frauen waren 7 = 11,48% Rh-negativ, eine Zahl, die den Verhältnissen in der Durchschnittsbevölkerung entspricht. 5 von diesen 7 Müttern wurden auf Antikörper untersucht, alle mit negativem Resultat. Auf Grund dieser Ergebnisse darf wohl, wenn auch die Untersuchungsreihe nicht sehr groß ist, geschlossen werden, daß die Rh-Faktoren bei habituellen und Frühaborten kaum ursächlich beteiligt sind.

D. Intrauteriner Fruchttod und Totgeburten

Aus dieser Kategorie konnten wir 66 Fälle untersuchen, 14mal nur die Mutter, 40mal Vater und Mutter und 12mal Vater, Mutter und Kind. 17 Frauen erwiesen sich als Rh-negativ, das sind 25,76%! Bei 2 dieser Frauen konnten wir auch Rh-Antikörper nachweisen. Die eine hatte nach einer normalen Geburt 4mal intrauterin abgestorbene Kinder geboren. Die zweite gebär 1942 einen gesunden Knaben, 1945 einen toten mazerierten Föten und hatte am 29. 11. 1946 eine Frühgeburt (40 cm/1600 g) mit Mazeration 3. Grades. Die daraufhin unternommene Blutuntersuchung ergab die Faktoren: 0 MM Rh-positiv für den Mann und 0 MM Rh-negativ, Antikörper ++ für die Frau.

Jedenfalls ist der Prozentsatz Rh-negativer Frauen in dieser Gruppe auffallend groß und legt eine ätiologische Bedeutung der Rh-Sensibilisierung bei manchen Fällen von intrauterinem Fruchttod nahe, um so mehr als hier alle Frauen mit intrauterin abgestorbenem Kind eingerechnet sind, also auch solche, bei denen der Fruchttod ohne Zweifel die Folge einer Nephropathie oder Nabelschnurkomplikation usw. war. Vielleicht wären bei einigen dieser Frauen in-

komplette Antikörper nachzuweisen gewesen, wenn wir damals die Methode zu ihrem Nachweis schon gekannt hätten. Gerade wegen ihrer geringen Größe können die blockierenden Antikörper eventuell während der Gravidität früher die Plazenta durchdringen und den Föten affizieren, als die großmolekularen Agglutinine.

E. Morbus haemolyticus neonatorum

Sehr oft wurden auch hier eine oder mehrere Totgeburten durchgemacht. Es besteht also ein fließender Übergang zum Abschnitt D, intrauteriner Fruchttod. Eigentlich gibt es auch keinen prinzipiellen Grund, Fälle von sicher durch Rh-Antikörper verursachtem intrauterinem Absterben von solchen Ikterus-gravis-Fällen zu trennen, bei denen das Neugeborene erst nach der Geburt stirbt. Die Trennung der beiden Abschnitte ist hier etwas willkürlich so durchgeführt, daß alle Fälle, wo wenigstens einmal in der Geburtsanamnese ein lebendes Neugeborenes mit m.h.n. vorkam, zum Abschnitt E gerechnet werden, wenn auch daneben mehrere Totgeburten stattfanden.

Zuerst sollen nun einige Fälle aufgezählt werden, die klinisch anfänglich als m.h.n. imponierten, bei denen aber durch den Verlauf oder die Sektion die andersartige Ätiologie der Krankheit geklärt wurde.

So untersuchten wir im Kinderspital 5 Neugeborene, die nach der Geburt leicht anämisch wurden (ohne Ikterus), bei denen aber die Anämie in kurzer Zeit spontan oder nach einer einzigen Bluttransfusion zurückging. In allen Fällen waren sowohl Mütter als auch Kinder Rh-positiv. Eine der Mütter hatte 2 Jahre vorher ein Kind geboren, das sich früh gelblich verfärbte und im Kinderspital als Ikterus gravis behandelt wurde. Es konnte bald entlassen werden und war in der Folge gesund, bis es im Alter von 2 Jahren an einer Verbrennung starb. Rückblickend kann wohl gesagt werden, daß es sich bei der Affektion jenes Neugeborenen um einen protrahierten physiologischen Ikterus gehandelt hatte.

Die erwähnten Fälle zeigen, daß Neugeborenenanämien auch ohne Zusammenhang mit den Rh-Faktoren vorkommen können (ganz abgesehen von Anämien bekannter Ätiologie, z. B. bei der hämorrhagischen Diathese und der Sepsis neonatorum). Von m.h.n. darf man jedenfalls nach unserer Überzeugung erst sprechen, wenn die Rh-Konstellation entsprechend ist oder andere Blutfaktoreninkompatibilitäten bestehen und wenn im Serum der Mutter Rh-Antikörper (oder andere Blutfaktorenantikörper) nachgewiesen werden können.

Wir bekamen ferner 5 Fälle von Ikterus, der bei Neugeborenen sehr früh aufgetreten war, zu Gesicht. Da jedoch die Rh-Faktoren bei allen Müttern und Kindern positiv waren, stellten wir die Diagnose auf abnorm früh auftretenden und verstärkten physiologischen Ikterus. Die baldige und komplikationslose Heilung in allen diesen Fällen gab uns denn hier auch in der Tat recht.

Weiter untersuchten wir auch 2 Fälle von Mißbildungen und gleichzeitigem Ikterus auf ihren Zusammenhang mit den Rh-Faktoren. Der eine Fall, Mutter und Kind Rh-positiv, konnte nach dem Tode des Kindes nicht mehr weiter verfolgt werden; aber nach dem Blutfaktorenbefund kann ein m.h.n. mit größter Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Beim zweiten Fall wurden beim Neugeborenen die Faktoren 0 Rh-negativ gefunden. Leider wurde das Kind unserer Kontrolle entzogen und es gelang auch nicht, die Eltern zu testieren. Ein Zusammenhang zwischen dem Ikterus und dem Rh-Faktor wäre hier theoretisch möglich gewesen, wobei allerdings nur das sehr seltene Ereignis einer Sensibilisierung gegen Rh-negativ in Frage gekommen wäre.

Tabelle 5. Darstellung unserer 30 Familien mit m.h.n.-Kindern

Fall Nr.	Anzahl der Geburten und Aborte	Art der Erkrankung	Rh-Antikörper	Therapie	Ausgang
1	3	△ △ ■ A	++	Trsf. Rh. Synkavit	geheilt
2	4	Ab. Ab. △ ■ A	++	Trsf. rh	geheilt
3	2	□ ■ R	++	Trsf. rh	geheilt
4	4	△ △ T △ T ● J	++	Trsf. rh	geheilt
5	2	△ ■ R	++	Trsf. rh	geheilt
6	3	△ △ ● J	++	Trsf. rh, Synkavit	†
7	3	△ △ ■ J	++	Trsf. rh	†
8	2	2 — ▲ J	++	?	†
9	2	△ ▲ J	++	—	†
10	4	△ △ ■ A? ■ J	++	Trsf. rh	†
11	5	△ △ △ △ ● J	++	O ₂ , Synkavit, Coramin	†
12	5	△ △ T △ T ▲ J ▲ J	++	—	† †
13	4	△ ▲ J ▲ J ▲ H	++	—	† † †
14	2	2 — ■ H	++	—	†
15	6	△ △ △ △ △ ● ● Zw. J	++	Trsf. rh	† †
16	3	△ △ ● Zw. J	++	Trsf. rh	† geheilt
17	3	△ Rb. ▲ J	++	Lobelin, Coramin, Synkavit	†
18	6	△ ▲ J ▲ J ▲ J ▲ T Interruptio	++	—	† † †
19	8	△ ▲ J Ab. ▲ J ▲ J Ab. ▲ J Interruptio	++	—	† † † †
20	8	△ Ab. Ab. Ab. Ab. Ab. Ab. ▲ J	++	—	†
21	6	△ ▲ J ▲ J ▲ J Ab. ● A	++	Synkavit, Campolon	† † † geheilt
22	4	△ △ ▲ J ○	++	—	†
23	3	Ab. ■ J ○	++	Trsf. rh	geheilt
24	6	△ ▲ J ● J ▲ J ▲ J ■ J	++	Synkavit, Campolon	† † † †
25	3	□ □ ■ J	bl. A.K.	—	†
26	3	△ △ ● J	bl. A.K.	Trsf. rh	geheilt
27	5	△ △ △ □ J ▲ H	Anti-E	Trsf. Rh	† †
28	2	△ ■ J	?	—	†
29	4	△ △ △ ● H	—	—	†
30	5	△ Ab. Ab. ■ A? ● J	?	Trsf. rh, Synkavit, Dz	†

A = Anaemia congenita
 I = Ikterus gravis
 H = Hydrops
 Ab = Abort
 T = Totgeburt
 □ = männlich, gesund
 ■ = männlich, krank

A.K. = Antikörper
 bl. A.K. = blockierende A.K.
 Trsf. = Transfusion
 Rh = Rh-positiv
 rh = Rh-negativ
 ○ = weiblich, gesund
 ● = weiblich, krank

○ Zw = Zwillinge
 △ = Geschlecht unbekannt, gesund
 ▲ = Geschlecht unbekannt, krank

Merkwürdig und bezüglich der Rolle der Rh-Faktoren nicht sicher geklärt war auch folgender Fall: Eine I.-para gebärt im Juni 1946 ein reifes Kind, das bald durch seine Zyanose auffällt. Zeitweise bekommt das Kind Anfälle von Apnoe, wobei es blau wird. Wenn man es kräftig schüttelt, erholt es sich jeweils rasch wieder. Einmal zeigen sich kurzdauernde klonische Zuckungen. Das Kind trinkt und schreit gut. Die Zyanose ist vermischt mit einem bräunlich-grünlichen Ikterus, der jedoch nach einigen Tagen wieder verschwindet. Die Leber überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger. Blutbild: 20,8 g Hb., 4 915 000 rote, 34 600 weiße Blutkörperchen, starke Linksverschiebung (40% stabkernige), 12%

Normoblasten. Diese Normoblastose geht nach einigen Tagen auf 8% zurück. Keine Anämisierung. Herz: tachykard, aber reine Töne. Nach einigen Tagen plötzliche Verschlechterung und Exitus. Die Sektion ergibt die Diagnose: 1. Vitium cordis congenitum (Gefäßtransposition). 2. Albers-Schönbergsche Krankheit. Rh-Faktoren: Kind Rh-positiv, Mutter Rh-negativ! Keine Antikörper, auch keine blockierenden. Es muß daher angenommen werden, daß trotz Ikterus und passender Rh-Konstellation diese mit dem Krankheitsbilde nichts zu tun hatte, wofür auch spricht, daß es sich um eine Erstgeburt handelte.

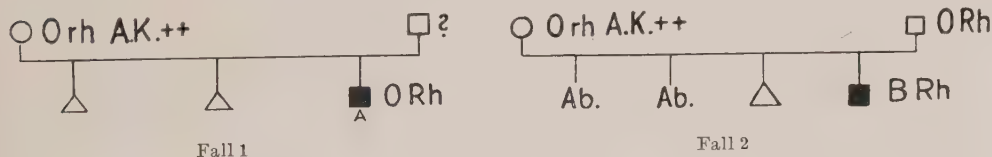
Nun wenden wir uns den eigentlichen, „echten“ m.h.n.-Fällen zu. Wir untersuchten 30 Familien mit an m.h.n. erkrankten Neugeborenen. In 27 von 30 Fällen (90%) wurde die typische Rh-Konstellation (Mutter Rh-negativ, Kind Rh-positiv) gefunden. Einmal war das Kind Rh-negativ, die Rh-Faktoren der Eltern konnten nicht bestimmt werden. Zweimal erwiesen sich Vater, Mutter und Kind als Rh-positiv, Antikörper wurden dabei nicht gefunden. Einmal gehörte die Mutter wahrscheinlich einer Rh-Untergruppe an.

Vor der Besprechung der einzelnen Fälle geben wir in Tab. 5 eine schematische Übersicht über die Untersuchungsergebnisse. Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß nie schon das erste Kind erkrankt war (wobei in den Fällen 8 und 14 allerdings die Angaben über frühere Geburten fehlen), sondern daß die Erkrankung beim zweiten bis sechsten Kind beginnt, durchschnittlich beim dritten. Einmal (Fall 20) bestand in der Anamnese habituelles Abortieren. Zweimal (Fälle 23 und 24) wurden wieder gesunde Kinder geboren, nachdem bei einem früheren Neugeborenen schon einmal ein m.h.n. aufgetreten war. Die Resultate der Therapie werden weiter unten besprochen (siehe Abschnitt F). Die Angaben der letzten Kolonne der Tabelle beziehen sich auf das letzte kranke Kind sowie auf frühere kranke Kinder, wenn deren Schicksal bekannt war.

a) Typische Fälle

mit m.h.n.-Kindern und einer bei einem Mann nach wiederholten Transfusionen.

Fall 1. Gerhard G. Zwei erste Kinder gesund, drittes Kind sofort nach der Geburt gelb. Blutbild: 75% Hb., 3 640 000 Ery., 12% Normoblasten. Leber und Milz eben palpabel. Allgemeinzustand nicht schlecht. Allmähliche Besserung. Dreimal Transfusionen (Rh-Faktor nicht bestimmt, also wahrscheinlich Rh-positives Blut), Synkavit. Nach 9 Wochen geheilt entlassen. Neurologisch o. B.

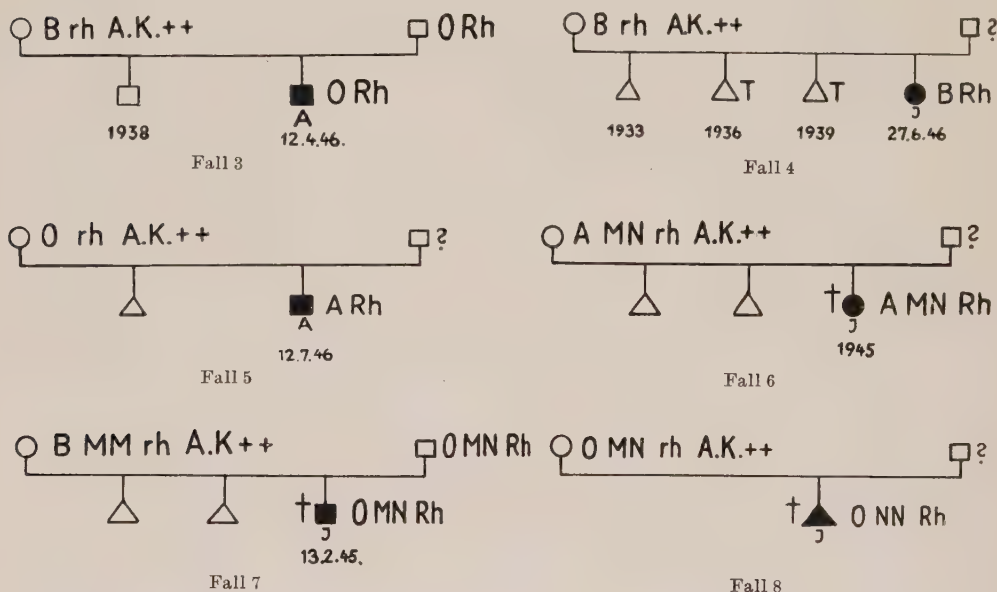


Fall 2. Robert G. Erstes Kind nach Sectio im Kinderspital an Aspirationspneumonie gestorben. Kein Ikterus. Zweites Kind, Robert, am ersten Tage grüngelb, schwer anämisch, sehr viele Erythroblasten im unreifen Blutbild. Gallenfarbstoff im Urin ++. Leber um 2 Querfinger vergrößert. 3 Transfusionen Rh-negativen Blutes. Nach 6 Wochen Rh-positiv Transfusionen. Entlassung geheilt nach 10 Wochen, keine Zeichen eines Zerebralschadens.

Fall 3. Peter V. Erstes Kind gesund. Zweites: leichter Ikterus am zweiten Tage, geringe Normoblastose. Keine Bilirubinurie. Nicht anämisch, nach 5 Tagen Entlassung. Kontrolle nach weiteren 5 Tagen: Erythrozyten um 1 Million zurückgegangen, Bilirubinurie. Transfusion gewaschener, in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmter Erythrozyten der Mutter. Nach 14 Tagen wieder Hb.-Abfall, erneute Transfusion, diesmal mit O Rh-positivem Blut. Entlassung geheilt nach 5 Wochen.

Fall 4. Nelly Sch. Erstes Kind, Stirnlage, am ersten Lebenstag gestorben. War nicht gelb. Zweites Kind, Totgeburt, nach den Aussagen des Arztes schon seit 3 Wochen tot. Dritte Geburt: Eklampsie. Geburt im 8. Monat eingeleitet, Tochter tot, nicht gelb. Vierte Geburt (Nelly): Fruchtwasser gelb, Kind bei Geburt ikterisch, blaß. Schreit ordentlich, braucht keine Spritzen. 7. 7. 1946: Erythrozytenabfall. Transfusion gewaschener mütterlicher Erythrozyten. Gut vertragen, Anstieg auf 2 800 000. 11. 7. 1946: Erneutes Absinken, Transfusion Rh-negativen Blutes, 12. 7. 1946: 4 850 000. 13. 7. 1946: 3 340 000 Ery. 26. 7. 1946: 2 840 000 Ery. Erneute Transfusion (Rh-negatives Blut): Anstieg auf 4 600 000 Ery. 16. 8. 1946: Hb.: 70%, Ery.: 3 355 000. Austritt. NB.: Ursache der beiden Totgeburten unklar (Nephropathie? Rh-Antikörper?).

Fall 5. Pierre-Roland W. Zweites Kind: 20. 7. 1946: 3 810 000 Ery. Transfusion gewaschener mäterner Blutkörperchen. 22. 7. 1946: 5 200 000. Ikterus nimmt ab. Entlassung geheilt. Leichter Fall.



Fall 6. Ester H. Drittes Kind. Ikterus am zweiten Tag, schlechter A.Z. Blutbild: 13,1 g Hb., 3 375 000 Ery., 3% Normoblasten. Leber und Milz deutlich vergrößert. Trotz Transfusion von 50 ccm gruppengleichen, Rh-negativen Blutes sowie Synkavit und Stimulation erfolgt der Exitus nach 12 Stunden.

Fall 7. Robert B. Drittes Kind. Bei der Einweisung ins Spital schon ganz gelb. Zerebrale Symptome. Sofortige Transfusion von Rh-negativem Blut. Einige Stunden später Exitus. Sektion: ganze Hirnsubstanz gelb, ohne daß die extrapyramidalen Kerne besonders betroffen sind.

Fall 8. E. (St. G.) Wir erhalten die Blutprobe von Mutter und Kind zugeschiekt¹⁾ mit der Angabe, das Kind sei klinisch an m.h.n. erkrankt. Keine weiteren anamnестischen Angaben. Unsere Untersuchungen bestätigten die klinische Diagnose, denn wir fanden folgende Bluteigenschaften: Mutter: O MN Rh-negativ, Antikörper ++. Kind: O NN Rh-positiv.

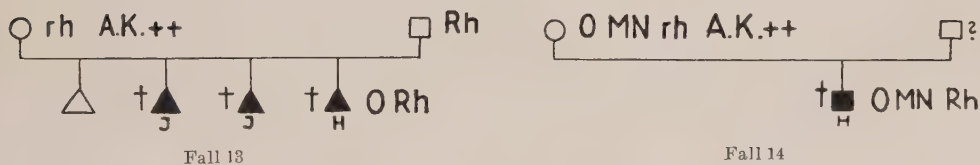
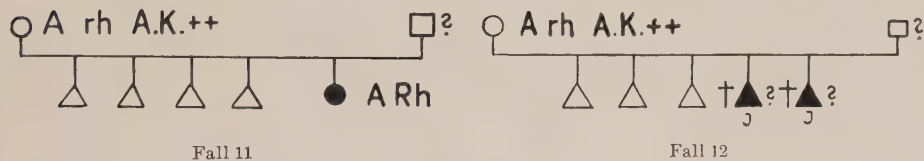
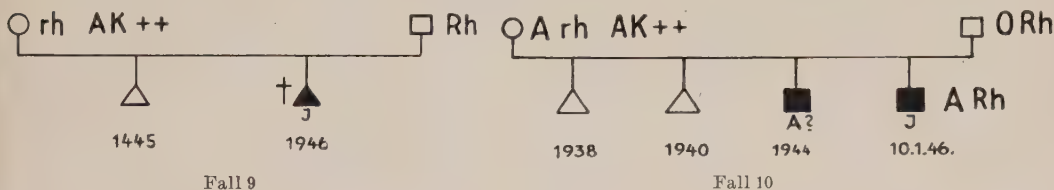
Fall 9²⁾. Erstes Kind gesund. Die Mutter erhält wegen Anämie post partum eine Transfusion von ihrem Gatten, die sie gut erträgt. Der Mann erwies sich nachträglich

¹⁾ Von Dr. W. Hügin, Altstätten.

²⁾ Die Fälle 9, 17, 19, 20, 21 konnte ich während meiner Unterassistentenzeit am Spital Grabs (St.G.) im Frühjahr 1946 verfolgen. Für die Überlassung des Materials und sonstige verständnisvolle Unterstützung sei dem Chefarzt, Herrn Dr. Werder, auch an dieser Stelle nochmals herzlich gedankt.

als Rh-positiv. Das zweite Kind erkrankte an Ikterus gravis und starb. Möglicherweise wurde die Frau durch jene Transfusion nach der ersten Geburt sensibilisiert. Ein auf solche Weise entstandener m.h.n. soll nach Wiener besonders schwer verlaufen.

Fall 10. Franz-Xaver Sp. Beim 3. Kind, welches bei der Geburt stark gelb war, wurde im 3. Lebensmonat wegen Gallengangstenose eine Cholezystotomie ausgeführt. Das Kind starb an den Folgen der Operation. Nachträglich kann man sich fragen, ob es sich nicht um einen m.h.n. gehandelt hatte; wurden doch bei dieser Krankheit mehrmals Gallenthromben beschrieben, die eine Gallengangstenose vortäuschten. Das 4. Kind wurde am 1. Tag ikterisch. Leber und Milz vergrößert. Haut olivfarben, Urin schwarzgrün. Trotz wiederholten Rh-negativen Transfusionen unaufhaltsames Fortschreiten der Hämolyse. Innerhalb einer Woche sinkt die Zahl der Erythrozyten von 2 530 000 auf 970 000, der Hb.-Wert von 11,2 g auf 3,8 g ab. Exitus am 9. Tag. Sektion: Typischer Befund mit Hyperplasie von Leber und Milz sowie nekrotisierender ikterischer Nephrose.



Fall 11. Elfriede E. Vier gesunde Kinder. Fünftes Kind: am ersten Lebenstag gelb. Sehr schlechter A.Z. Blutbild: 16,6 g Hb., 4 180 000 Ery., 6% Normoblasten. Therapie: Sauerstoff, Synkavit, Luminal, Coramin. Exitus am zweiten Lebenstage.

Fall 12. L. Die Mutter wurde uns vom Hausarzt mit der folgenden typischen Anamnese geschickt: Nach dem ersten Kind, das lebt und heute gesund ist, gebar die Frau zweimal ein intrauterin abgestorbenes Kind, dann zweimal lebende Kinder, die aber beide einige Tage nach der Geburt an Ikterus gravis starben. Wir fanden bei ihr die Blutfaktoren: A Rh-negativ, Rh-Antikörper ++ (Titer 1 : 64), womit die Ätiologie der Erkrankung der Neugeborenen geklärt war.

Fall 13. W. Typischer Rhesus-Fall: Erstes Kind gesund, dann bei jeder folgenden Geburt schwere Affektion des Neugeborenen: zweites überlebt längere Zeit, drittes stirbt bereits nach einigen Tagen, viertes kommt tot (hydropisch) zur Welt.

Fall 14. M. In diesem Fall bekamen wir nur das Blut der Mutter und des affizierten Kindes zugeschickt, mit der Angabe, es handle sich um einen Hydrops foetus et placentae. Die Blutfaktorenuntersuchung bestätigte die ätiologische Rolle des Rh-Faktors. Mutter: 0 MN Rh-negativ, Antikörper. +++. Kind: 0 MN Rh-positiv.

Fall 15. Dora und Martha A. Fünf erste Kinder sind gesund. 1945 Zwillinge. Beide werden bald ikterisch und sterben trotz Transfusion mit Rh-negativem Blut am dritten resp. vierten Lebenstag. Beim einen waren vorher noch Krämpfe aufgetreten.

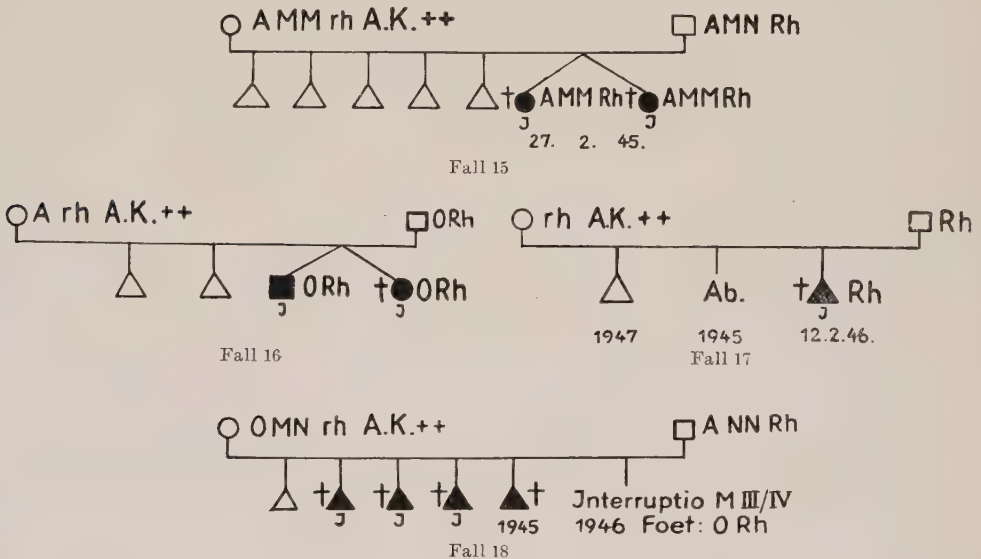
¹⁾ Dr. Willi, Zürich.

Fall 16. Zwillinge L. Zwei gesunde Kinder. Dann Zwillinge. Von diesen starb das Mädchen am zweiten Tag an Kernikterus. Der Knabe überlebte, Ikterus und Anämie gingen zurück, neurologische Abnormitäten wurden seither nie beobachtet.

Es handelt sich hier um zweieiige Zwillinge, welche, wie oft, auch bezüglich der Schwere ihrer Erkrankung ein diskordantes Verhalten zeigen, während die Zwillinge in Fall 15, die wahrscheinlich eineiig waren, den gleich schweren Grad der Erkrankung aufwiesen (bei beiden letaler Ausgang).

Die von der Geburt ziemlich schwer mitgenommene Mutter erhielt 2 gruppengleiche Transfusionen, wie sich nachträglich herausstellte von Rh-positiven Spendern, und reagierte beide Male mit einem starken Schüttelfrost. Eine dritte Transfusion von einem Rh-negativen Spender wurde reaktionslos ertragen.

Fall 17. A.-G. Erstes Kind lebt, gesund. Dann Abort, Anfang Februar 1946 Blutung in graviditate. 12. 2. 1946: Sectio wegen Placenta praevia im Spital Grabs. Das Kind beginnt nach Wechselbad und Lobelin zu schreien, wird aber am gleichen Tage gelb.



Schnappende Atmung. Lobelin, Synkavit, Coramin. Exitus am 13. 2. 1946. Sektionsbericht: Ikterus gravis (außerordentlich reiche Blutbildungsherde in Leber und Milz, Erythroblasten im strömenden Blut).

Die nach der Geburt anämische Mutter erhielt eine gruppengleiche Transfusion, auf die sie mit schwerem Schüttelfrost reagierte. Später wurde der Spender als Rh-positiv getestet.

Fall 18. M.-K. Erstes Kind gesund. 1945 Totgeburt. Da schon 3 Kinder an Ikterus gravis gestorben waren, wird die Blutfaktorenuntersuchung durchgeführt. Sie ergibt: Vater Rh-positiv, Mutter Rh-negativ, Antikörper +++ . Angesichts des außergewöhnlich schweren Verlaufes der Erkrankung in dieser Familie (alle 4 befallenen Kinder starben), entschloß man sich zu einer Interruptio, die denn auch 1946 bei einer erneuten Gravidität ausgeführt wurde. Der 3 Monate alte Föt erwies sich als Rh-positiv (sein Blut wurde durch das gruppengleiche mütterliche Serum agglutiniert).

Die Frau will sich nun scheiden lassen und einen Rh-negativen Mann suchen!

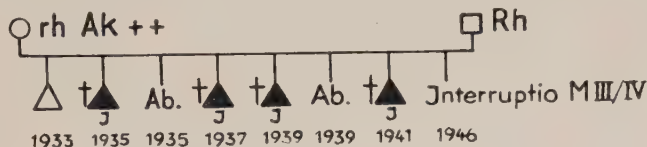
Fall 19. K.-G. Das erste Kind, schwierige Steißlage, starb unter der Geburt. Die nächsten 4 ausgetragenen Kinder starben jeweils einige Tage nach der Geburt an Ikterus gravis. 1946 wurde die Frau wiederum schwanger. Seelisch, nach 5 erfolglosen Geburten begreiflicherweise sehr mitgenommen, suchte sie den Arzt auf mit der Frage, ob die Gravidität nicht unterbrochen und gleichzeitig die Sterilisation ausgeführt werden könnte. Auf Grund der Rh-Faktorenbestimmung (Frau Rh-negativ, Antikörper ++, Mann Rh-positiv) und der Anamnese mußte die Prognose für ein künftiges gesundes Kind als schlecht betrachtet werden. Die Rh-Konstellation plus A.K. ++ wurde des-

halb in diesem Falle als genügende Indikation angesehen und die Interruptio sowie die Sterilisation ausgeführt (psychiatrische Begutachtung).

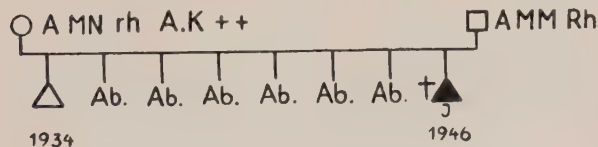
Fall 20. F.-J. Das erste Kind lebt. Seither 6 Aborte (M III—V). 12. 5. 1946: Eintritt wegen Genitalblutung im 8. Monat. Temperatur 39,2°. Trotz Opiumgaben Ausstoßung des Föten im Eihautsack. Das Kind wimmerte zuerst etwas, war aber nicht lebensfähig. Bei der Sektion wurde der für Ikterus gravis typische Befund erhoben. Die Blut-faktorenuntersuchung bei den Eltern ergab: Mann Rh-positiv, Frau Rh-negativ, Anti-körper ++.

Ob hier die Rh-Antikörper eine ursächliche Bedeutung für die habituellen Aborte haben oder ob es sich um ein zufälliges Zusammentreffen handelt, kann nicht entschieden werden.

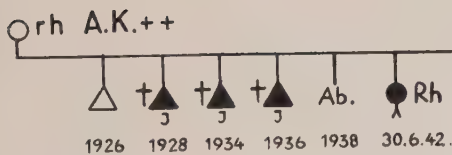
Fall 21. B.-Fr. Das erste Kind lebt und ist gesund. Zweites 3 Wochen, drittes 7 Monate nach der Geburt an Ikterus gravis gestorben. Das vierte Kind starb 2 Stunden post partum (Sectio wegen Placenta praevia im Spital Grabs) ebenfalls an Ikterus gravis



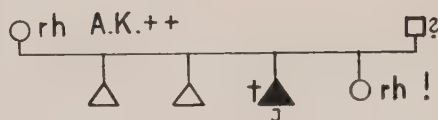
Fall 19



Fall 20



Fall 21



Fall 22

Das sechste Kind war nach der Geburt nur leicht ikterisch und konnte am 10. Tage entlassen werden. Die Mutter war während der Gravidität regelmäßig mit Campolon und Synkavit behandelt worden. Eine Woche nach der Entlassung tritt das Kind wieder in Spitalbehandlung ein mit einer Anämie von 32%. Wiederholte Bluttransfusionen von der Mutter und Synkavit- sowie Venhepar-Injektionen bringen das Hb.-Niveau auf 70%, so daß das Kind am 4. 8. 1942 wieder entlassen werden kann. Es wurde ambulant weiter behandelt mit folgenden Resultaten:

	Gewicht	Hämoglobin
7. 8. 1942	3850 g	56%
12. 8. 1942	3850 g	52% Transfusion 50 ccm
21. 8. 1942	4709 g	70%
4. 9. 1942	4220 g	65%
18. 9. 1942	4700 g	72%
13. 11. 1942	5760 g	72%

Heute geht es dem Mädchen ausgezeichnet. Es ist gesund und lebhaft und seinen Altersgenossinnen gegenüber in keiner Weise benachteiligt (siehe zu diesem Fall unter dem Abschnitt Therapie).

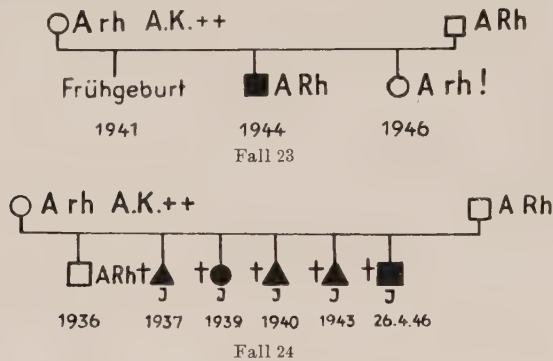
Fall 22. Pia F. Nach der Geburt 1942 fiel der Antikörpernachweis bei der Mutter negativ aus, so daß der Begutachter¹⁾ bei Eintritt einer neuen Schwangerschaft (L.P. 20. 1. 1946) eine Interruptio ablehnte. Das Mädchen, das dann im Oktober 1946 zur Welt

¹⁾ Prof. Schultheiß, Basel.

kam und sofort ins Kinderspital eingewiesen wurde, zeigte keinerlei Zeichen einer Erkrankung. Die erneute Untersuchung ergab eindeutig Antikörper im Serum der Mutter. Das Kind war jedoch Rh-negativ. Wir haben es hier also mit einem der seltenen Fälle zu tun, bei denen der Vater heterozygot Rh-positiv (Rhrh) sein muß. Wir sahen zwei derartige Fälle (siehe Fall 23).

Fall 23. Robert J. Die erste Gravidität der Frau endete mit einer Frühgeburt. Das Kind starb an Lebensschwäche. Das zweite Kind erkrankte kurz nach der Geburt an Ikterus gravis. Keine zerebrospinalen Symptome. Nach Verschwinden der Gelbfärbung noch leichte Anämie, die auf eine kleine Transfusion (damals noch Rh-positives Blut) günstig reagierte. Der Kleine wurde geheilt entlassen und befindet sich heute wohl. 1946 gebiert die Frau wieder. Das Kind bleibt jedoch, obwohl man in Kenntnis der Vorgeschichte bestimmt mit einem m.h.n. gerechnet hatte, vollständig gesund. Die Bestimmung der Rh-Faktoren ergab dann die Lösung: das Kind war Rh-negativ und deshalb (bei ebenfalls Rh-negativer Mutter) nicht gefährdet (siehe auch Fall 22).

Fall 24. Herbert Oskar Sch. Nach der letzten Geburt wurden uns vom Kantonsspital Münsterlingen die Blutproben zur Rh-Faktorenbestimmung zugeschiedt. Anamnese: Das



erste Kind war kurz nach der Geburt auffallend ikterisch, erholte sich aber gut und ist jetzt ganz gesund (10jähriger Knabe). Das zweite Kind starb am vierten Tag post partum an Kernikterus. Drittes Kind: Sectio caesarea wegen Placenta praevia. Mädchen, 51 cm/3500 g, mazeriert. Viertes Kind: Sofort nach der Geburt mit Synkavit behandelt, Exitus am vierten Tag an Kernikterus. Fünfte Geburt: die Mutter war die letzten 3 Monate ante partum mit Synkavit behandelt worden. Trotzdem wurde das Kind bereits mit Ikterus geboren und starb, obwohl es noch einer intensiven Synkavittherapie unterworfen wurde, am siebten Tage an Kernikterus. In der sechsten Gravidität wurde die Mutter wiederum mit Synkavit vorbehandelt. Das Neugeborene wurde nach 24 Stunden stark gelb und starb einen Tag später trotz Synkavit, Campolon und einer auswärts ausgeführten Rh-positiven Bluttransfusion. — Wir sehen an diesem Fall (wie übrigens auch an Fall 21) einmal, daß die Schwere der Affektion nicht unbedingt von Geburt zu Geburt zunehmen muß, obwohl das die Regel darstellt, sondern daß z. B. nach einem mazerierten Föten das nächste Mal wieder ein lebendes Kind geboren werden kann. Und zum zweiten, daß Vitamin-K- und Leberpräparate beim Ikterus gravis prophylaktisch und therapeutisch von sehr fraglicher Wirkung sind.

b) Atypische Fälle

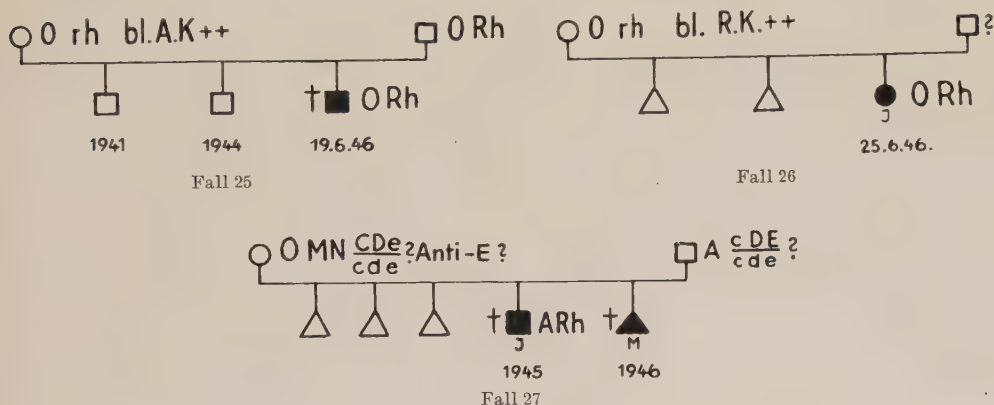
Fall 25. Andres A. Zwei normale Kinder. Beim dritten handelt es sich um einen reifen Knaben, der nach 8 Stunden ikterisch wird. Keine Anämie. Bilirubinurie. Leber leicht vergrößert. Das Kind ist matt und zeigt müde Bewegungen. Am zweiten Tag Nach-hinten-Bohren des Kopfes. Zeitweise tonische Starre beider Arme. Exitus am dritten Tag. Sektion: Kernikterus, besonders ergriffen Thalamuskern, Nucleus ruber, Nucleus dentatus. Hyperplasie von Leber und Milz. Bei der Mutter konnten keine gewöhnlichen, jedoch blockierende Antikörper nachgewiesen werden!

Fall 26. Evelyn A. Zwei erste Kinder gesund. Beim dritten trat sehr früh Ikterus auf. Die Leber ist etwas vergrößert. Das Mädchen ist vital. 27. 6. 1946: 3 780 000 Ery.

Transfusion Rh-negativen Blutes. 1. 7. 1946: Erythrozytenzahl angestiegen auf 5 210 000. 10. 7. 1946: Gelbfärbung der Haut verschwunden, Leber o. B., das Mädchen kann geheilt entlassen werden. Blutfaktoren: Mutter 0 Rh-negativ, Kind 0 Rh-positiv. Bei der Mutter fanden sich wiederum keine gewöhnlichen, sondern inkomplette Antikörper.

Fall 27. Felix Sch. Die beiden ersten Kinder sind gesund. Das dritte Kind ging mit 11 Monaten an Meningitis nach Influenza zugrunde. Das vierte Kind, Felix, zeigte nach der Geburt starke Gelbfärbung der Haut und eine schwere Anämie. Der Urin war von bierbrauner Farbe. Es wurde sofort eine Transfusion durchgeführt (0 Rh-positiv, da Mutter und Kind Rh-positiv). Am zweiten Tage Nach-hinten-Bohren des Kopfes, Zweite Transfusion. Zwei Stunden darauf Exitus letalis. Sektion: Gelbfärbung der Haut und der inneren Organe, besonders der Lunge und der Gefäßinnenhäute, Kernikterus. Infizierter Ascites bzw. fibrinöse Peritonitis infolge Durchwanderung eines 2 cm langen unspezifischen Geschwürs des Colon ascendens. Nabelabszeß.

Blutfaktoren: Mutter 0, Vater und Kind A, alle Rh-positiv!

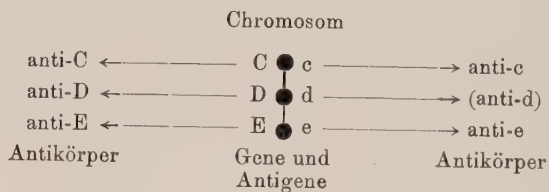


Dieser unerwartete Blutbefund führte dazu, daß man trotz Bestehen eines Ikterus gravis diesen als vom Rh-Faktor unabhängig betrachtete und an eine septische Genese dachte (Nabelsepsis). Nun erfolgte am 27. 10. 1946 eine neue Geburt. Diesmal handelte es sich um eine hydropische, nicht lebensfähige Frühgeburt im 7. bis 8. Monat. Nun mußte der Verdacht auf einen echten m.h.n. erneut entstehen. Die Kontrolle der Blutfaktoren ergab aber bei uns und am Hygienischen Institut Bern das gleiche Resultat wie früher. Wir schickten deshalb Blut des Elternpaares nach Winterthur zu Herrn Dr. Ziegler, welcher einige Untergruppenserum besitzt. Diese Untersuchung, die allerdings darum nicht vollständig ist, weil nicht sämtliche Untergruppenserum, die wir heute kennen, zur Verfügung standen, ergab immerhin die Wahrscheinlichkeit, daß die Mutter die Untergruppe $Rh_{1rh} = \frac{CDe}{cde}$ besitzt und einen Antikörper gebildet hat, der am wahrscheinlichsten ein Anti-E-Agglutinin ist. Der Genotypus des Vaters ist wahrscheinlich $Rh_{2rh} = \frac{cDE}{cde}$.

Zum besseren Verständnis dieser Verhältnisse sei hier noch kurz auf die neue Nomenklatur der Rh-Antigene eingegangen (Fisher und Race).

Früher dachte man, daß alle 7 Untergruppen an einer Stelle des Chromosoms lokalisiert seien, also Allele eines und desselben Genes darstellten. Fisher fand nun, daß von den 4 damals bekannten Anti-Seren diejenigen, welche 70% resp. 80% aller Blutkörperchen agglutinierten, „antithetical“ d. h. in ihrem Verhalten in gewissem Sinne korrelativ waren, und verlegte die entsprechenden

Gene deshalb als 2 sogenannte Allelomorphe (C und c) an den gleichen Ort im Chromosom. Die anderen beiden Antiseren (das 30proz. und das 85proz.) verhielten sich nicht antithetical zueinander, so daß Fisher den beiden homologen Antigenen D und E 2 verschiedene Orte im Chromosom zuschrieb (siehe untenstehende schematische Darstellung nach Race). Ihre beiden von Fisher postulierten Allelomorphen d und e waren vorläufig noch nicht entdeckt. Kürzlich fand nun M o u r a n t ein Anti-e-Serum, womit die Existenz des e-Antigens und damit die Theorie von Fisher bewiesen war. Ein Anti-d-Serum wurde bis heute noch nicht gefunden, so daß auf die Anwesenheit von d nur indirekt geschlossen werden kann, wenn D fehlt.



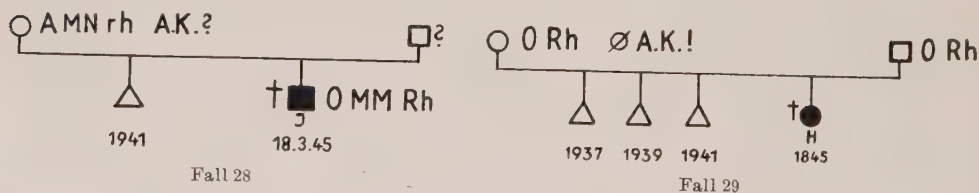
Unten werden die früheren und die neuen Bezeichnungen der Rh-Antigene einander gegenübergestellt.

Rh_1	Rh_2	rh	Rh_0	Rh''	Rh'	Rh_z	(Rh_y)
CDe	cDe	cde	cDe	cdE	Cde	CDE	(CdE)

Da jeder Mensch von jedem Elter die Hälfte seiner Chromosomen erbt, so schreibt sich z. B. der Genotypus Rh_1Rh_1 nach Fisher CDe/CDe.

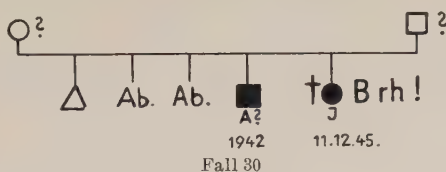
e) Unsichere Fälle

Fall 28. Erwin M. Erstes Kind gesund. Zweites Kind: Frühgeburt von 1830 g. Zuerst Erholung mit Sauerstoff. Am 3. Tage Ikterus. Am 6. Tage tritt eine Pneumonie auf. Exitus tags darauf. Sektion: Lebensschwäche, Aspirationspneumonie und Kernikterus. Die Blutfaktoren der Mutter wurden zuerst als AMN Rh-positiv, ohne Antikörper gefunden, eine Kontrolle ergab jedoch sicher Rh-negatives Blut. Trotzdem es unterlassen wurde, nochmals nach Antikörpern zu fahnden, scheint es sich doch um einen echten Ikterus-gravis-Fall zu handeln.



Fall 29. Sp. Erstes und drittes Kind gesund. Das zweite starb mit 8 Monaten an Pertussis. Das vierte Kind (52 cm/4020 g) ist bei der Geburt hydropisch und blaß-asphyktisch, schreit aber nach 5 Minuten. Schwammiges Aussehen, Tod gleichen Tags im Kinderspital. Sektionsbefund: Anaemia congenita, Hydrops congenitus, morbus haemorrhagicus neonati. Trotz dieser eindeutigen pathologisch-anatomischen Diagnose ergab die zweimalige Untersuchung der Blutfaktoren ein übereinstimmend negatives Resultat: beide Eltern waren Rh-positiv. Die Wassermannsche Reaktion erwies sich bei Vater und Mutter als negativ. Die Ätiologie dieses Falles ist also unklar. Vielleicht handelte es sich um eine Rh-Untergruppendifferenz zwischen Mutter und Kind, ähnlich wie im Fall 27. Doch besaßen wir damals leider noch keine Untergruppenserum, die uns gestattet hätten, diesen Verdacht zu verifizieren.

Fall 30. Anita B. Das erste Kind starb an einer schwierigen Steißlagenextraktion unter der Geburt. Dann folgten 2 Aborte. Das zweite Kind (1942) lebt und ist gesund. Es wurde aber am 4. Tage nach der Geburt (Sectio) gelb und das Hb sank bis auf 48% ab. Es besteht also der Verdacht, daß eine kongenitale Anämie bestand. Drittes Kind (Anita): Ikterus im Verlaufe der ersten 24 Stunden. Blutbild am 2. Tag: 13,0 g Hb, 3 290 000 Ery., 6,5% Normoblasten. Leber $1\frac{1}{2}$ Querfinger unter dem Rippenbogen, Milz nicht palpabel. Therapie: Synkavit, Luminal, Sauerstoff, Lobelin, 60 ccm gruppen-



gleiches Rh-negatives Blut intravenös. Am 4. Tage Exitus letalis. Vorher waren einige Male Krämpfe aufgetreten. Die Sektion ergab das typische Bild des Ikterus gravis mit Kernikterus.

Leider konnten in diesem klinisch und autoptisch sicheren Fall von Ikterus gravis, wobei das affizierte Kind die Faktoren B Rh-negativ (!) zeigte, die Eltern nicht erfaßt werden, so daß nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, ob es sich einmal um eine der sehr seltenen Sensibilisierungen der Mutter gegen die Untergruppe rh (Rh-negativ) handelt. Dies darf jedoch mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit angenommen werden.

F. Therapeutische Erfahrungen

Zur Therapie des Ikterus gravis sei auf Grund unserer eigenen Erfahrungen das folgende festgehalten:

I. D. Gimson versuchte zuerst, Neugeborene mit m.h.n. durch Transfusionen Rh-negativen Blutes zu retten. Die publizierten Erfolge tönnten sehr ermutigend, hielten aber, wie neuere Untersuchungen zeigen (Wiener), den optimistischen Erwartungen nicht stand.

Transfusionen haben nur insofern einen Wert, als sie zum Ersatz der hämolytierten Rh-positiven Erythrozyten des Kindes dienen und ein nützliches Hämoglobin-Niveau aufrechterhalten, bis der hämolytische Prozeß zum Stillstand kommt. Ob daneben durch die Transfusionen auch noch eine wirksame Verdünnung der Antikörper im kindlichen Blut erreicht werden kann (wie Willi, welcher intravenöse Dauertropfinfusionen anwendet, annimmt), ist fraglich.

Die Veränderungen bei Kernikterus sind im allgemeinen irreversibel, und kann ein solches Kind am Leben erhalten bleiben, so behält es meist einen dauernden zerebralen Schaden (Athétose double, Idiotie usw.). Man kann sich fragen, ob in einem solchen Falle, wenn sich zerebrale Abnormitäten zeigen, überhaupt der Versuch einer Lebensrettung unternommen werden soll, da doch im besten Falle ein bedauernswertes idiotisches Wesen resultiert. Doch lehrt die Erfahrung, daß solche Neugeborenen mit Kernikterus trotz der Transfusions-therapie nur selten gerettet werden. In unserem Material z. B. zeigt (bis jetzt) keines der überlebenden Kinder Zeichen eines zerebralen Schadens. Bei allen, welche im Verlaufe ihrer Krankheit zerebrale Symptome aufwiesen, kam es zum Exitus.

Wiener und Sonn kamen zum Schluß, daß jedenfalls nichts zu gewinnen sei, wenn transfundiert werde, bevor das Hb.-Niveau unter 80% gefallen sei. Beachtenswert ist, daß die Rh-negativen Transfusionen die Rh-positiven Zellen des erkrankten Kindes für Wochen zum Verschwinden bringen können, so daß nur Rh-negative Erythrozyten in seiner Zirkulation nachweisbar sind. Es handelt sich dabei um eine Zerstörung der vom Knochenmark regulär gebildeten Zellen,

nicht etwa um eine Aplasie oder Dysfunktion des Knochenmarks. Nach einem Monat befinden sich unter Umständen noch keine eigenen Zellen im Blut. Nach 3 Monaten haben sie sich fast immer vollständig erholt und alles Fremdblut ist ersetzt.

Als günstiges Schema für die Transfusionstherapie geben danach Wiener und Sonn folgende Richtlinien:

Nicht vor Ausbildung der Anämie transfundieren. Dann soll man versuchen, das Hb.-Niveau zwischen 60% und 80% zu halten. Als optimale Transfusionsmenge wird 10 ccm Rh-negatives Blut pro Kilogramm Körpergewicht aufs Mal angegeben. Am Kinderspital Basel übertragen wir etwas größere Mengen, nämlich 20—25 ccm pro Kilogramm Körpergewicht. Im allgemeinen genügen 1—3 Transfusionen. Ferner können immer ohne Gefahr gewaschene mütterliche Erythrozyten transfundiert werden, auch wenn das Blut bezüglich des AB0-Systems unverträglich wäre, da Neugeborene noch keine Antikörperbildung zeigen!

Unsere eigenen Erfahrungen haben die obigen Ergebnisse bestätigt. Von 16 mit Rh-kompatiblen Transfusionen behandelten Kindern konnten 8 = 50% geheilt werden. Die Letalität vor der Behandlung mit Rh-negativem Blut betrug 80% (Boorman).

Wenn also auch die Erwartungen in bezug auf die Transfusionstherapie anfänglich etwas zu hoch gespannt waren, dürfen wir uns doch freuen in Fällen von leichtem Ikterus gravis und von kongenitaler Anämie (wobei die Trennung oft schwierig ist) ein Mittel in der Hand zu haben, das die Prognose zum mindesten manchmal verbessert.

In Tab. 6 ist der Ausgang (geheilt oder nicht geheilt) bei unseren behandelten und nicht behandelten Fällen zusammengestellt. Hierbei werden natürlich nur Fälle von Ikterus gravis und Anämie, nicht aber von Hydrops mitgerechnet.

Tabelle 6.¹⁾ Behandlungserfolge bei 44 Kindern mit m.h.n.

	Mit Rh-kompatiblen Blut behandelt ²⁾	Anders behandelt ³⁾	Total
Geheilt	8	2	10
Nicht geheilt.	8	26	34
Total	16	28	44
Geheilt	50%	7,1%	22,7%

¹⁾ Da eine 30 Familien umfassende Statistik zu klein ist, dürfen die Zahlen dieser Tabelle nicht verallgemeinert werden. Vergleichsweise betrug z. B. die Letalitätsziffer des m.h.n. am Kinderspital Basel im Jahre 1943 (vor der Rh-Ära) nur 33,3% (Dissertation Keel 1943: „Anaemia neonatorum und Ikterus gravis“), während sich aus unserer Tabelle eine Sterblichkeit von 92,9% für die nicht mit Rh-kompatiblen Blut behandelten Fälle berechnen läßt.

²⁾ Im allgemeinen Rh-negatives Blut, einmal Rh-positiv (Mutter und Kind Rh-positiv).

³⁾ Rh-positive Transfusionen, Synkavit, Leberpräparate.

Wie steht es nun mit der Prophylaxe? Die Behandlung der Mutter in graviditate mit Vitamin-K- und Leberpräparaten, wie auch wir sie verschiedentlich durchführten (siehe Fälle 21 und 24), hat bei kritischer Betrachtung kaum Erfolge gezeigt. Wenn auch in Fall 21 das 6. Kind heute lebt, nachdem 4 vorhergehende an m.h.n. gestorben waren, so dürfen wir das kaum der Behandlung der

Mutter mit Synkavit und Campolon zuschreiben, sondern müssen viel eher annehmen, daß dieses Kind ohnehin eine leichtere Form des m.h.n. gezeigt hätte (Anaemia congenita) und auch sonst davongekommen wäre.

Eine neue Methode der Prophylaxe (Wiener) versucht die Entwicklung der Isoimmunisation der Mutter zu verhindern und geht von der im Tierexperiment gewonnenen Erfahrung aus, daß ein starkes Antigen, welches zu einer Sensibilisierung geführt hat, verhindern kann, daß gleichzeitig eine Überempfindlichkeit gegen ein schwächeres Antigen auftritt. Wiener empfiehlt zu diesem Zwecke gefährdeten Rh-negativen Frauen während der Schwangerschaft ein starkes Antigen, z. B. Pertussis- oder Typhusvakzine zu injizieren, was sie vor der Sensibilisierung durch das schwächere Rh-Antigen bewahren soll. Hat die Antikörperbildung einmal eingesetzt, so hat diese Prophylaxe jedoch keinen Wert mehr. Überaus wichtig ist ferner noch, daß solche gefährdeten werdenden Mütter nie eine Rh-positive Transfusion erhalten.

Inwieweit dieser günstige Prospekt durch die entsprechenden Erfolge bestätigt werden kann, wird die Zukunft zeigen.

G. Transfusionszwischenfälle

Wir sahen 3 Bluttransfusionszwischenfälle, bedingt durch eine Rh-Inkompatibilität. 2 davon bei Müttern von Ikterus-gravis-Kindern, bei denen post partum wegen Anämie eine Blutübertragung nötig wurde (s. Fälle 16 und 17). Bei Transfusionen auf solche Mütter denke man also immer daran, nicht nur gruppengleiches, sondern auch Rh-gleiches Blut zu transfundieren. Die sog. biologische Vorprobe ist erfahrungsgemäß beim Rh-Faktor so gut wie nutzlos, da die Reaktion gewöhnlich frühestens nach einer halben Stunde eintritt. Es muß heute gefordert werden, daß vor Transfusionen bei einer Frau im gebärfähigen Alter die Rh-Faktoren bestimmt werden, auch im Hinblick darauf, daß der Ikterus gravis nach Sensibilisierung durch eine Transfusion besonders schwer verläuft.

Der 3. Fall betraf einen 55jährigen Patienten, der wegen hartnäckiger Anämie schon etliche Transfusionen erhalten und nach jeder eine starke Reaktion gezeigt hatte. Wir fanden bei diesem Manne die Blutfaktoren: B Rh-negativ, Antikörper +++, womit die Ursache der Transfusionsreaktion klargestellt war.

Bei einigen anderen Zwischenfällen nach Übertragung gruppengleichen Blutes konnten wir keine Rh-Inkompatibilität nachweisen, so daß wir über die Ursache im dunkeln blieben.

Zusammenfassung

Nach einer kurzen theoretischen Einleitung werden die Resultate der Rh-Faktoren-Untersuchungen am Frauenspital, Kinderspital und Hygienischen Institut der Universität Basel dargestellt.

Eine Statistik über die Verteilung von Rh und rh bei der Basler Bevölkerung ergab bei 1293 Untersuchten 89,17% Rh-positive und 10,83% Rh-negative Personen.

Bei 251 untersuchten gesunden Familien zeigte sich, wie erwartet, keine Häufung besonderer Rh-Konstellationen. Der Prozentsatz der Ikterus-gravis-gefährdeten Ehen betrug 7%, was ungefähr dem durch die Wahrscheinlichkeitsrechnung zu ermittelnden Wert (8%) entspricht.

Bei 61 Fällen von wiederholten, habituellen und Molenaborten fanden wir 11,48% Rh-negative Mütter und bei keiner der letzteren Rh-Antikörper. Es scheint also, daß die Rh-Sensibilisierung, was auch aus der Literatur hervorgeht, in der Ätiologie der Aborte (vor der 16. Woche) keine Rolle spielt.

Im Gegensatz dazu war der Prozentsatz bei 66 untersuchten Fällen mit intrauterinem Fruchttod (in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft) deutlich erhöht. 25,76% der Frauen waren Rh-negativ. Bei 2 speziell daraufhin untersuchten Frauen konnten auch Rh-Antikörper nachgewiesen werden. Mütterliche Sensibilisierung gegen ein fremdes fötales Antigen und Übertritt der neugebildeten Antikörper auf das Kind kann also Ursache des intrauterinen Fruchttodes sein.

Einige klinisch unsichere Fälle von Neugeborenenikterus und Neugeborenenanämie wurden in der Mehrzahl durch die Rh-Untersuchung geklärt.

Es wurden 30 Fälle von sicherem oder wahrscheinlichem m.h.n. besprochen. Bei 27 fand sich die typische Rh-Konstellation und Antikörper konnten nachgewiesen werden, zweimal allerdings nur blockierende. Einmal waren Mutter, Vater und Kind Rh-positiv und die Ätiologie blieb ungeklärt. Ein anderes Mal scheint es sich um eine Sensibilisierung gegen rh (Rh-negativ) gehandelt zu haben und einmal spielte wahrscheinlich eine andere Rh-Untergruppendifferenz eine Rolle.

Anschließend wird kurz auf die therapeutischen Möglichkeiten und die noch sehr fragwürdige Prophylaxe eingegangen. Von den 16 Kindern, welche mit Rh-kompatiblen Transfusionen behandelt wurden, konnten 8 = 50% geheilt werden.

Es wurden 3 Rh-Transfusionszwischenfälle beobachtet, 2 davon bei Müttern mit m.h.n.-Kindern und einer bei einem Mann nach wiederholten Transfusionen.

Herrn Prof. Dr. Th. Koller, Herrn Prof. Dr. E. Freudenberg und Herrn Prof. Dr. Tomcsik danke ich ergebenst für die gütige Überlassung des Themas und des nötigen Materials. Mein herzlichster Dank für ihre tatkräftige Hilfe und ihre wertvollen Ratschläge während der Ausführung der Arbeit gebührt Herrn Dr. Hauser, Herrn Dr. Seidenberg und ganz besonders Herrn Dr. Käser.

Schrifttum

- Boorman, Dodd and Mollison, Brit. Med. J. 1942, Bd. 2, S. 535 und 569. — Dies., J. Obstetr. Brit. Emp. 1944, Bd. 52, S. 1. — Boorman and Dodd, Brit. Med. Bull. 1944, Bd. 2, S. 177. — Broman, Acta paediatr. 1945, Bd. 31, S. 275. — Ders., Acta paediatr. 1945, Bd. 31, Suppl. 2. — Dahr, Dtsch. med. Wschr. 1942, S. 345. — Ders., Z. Immunforsch. 1942, Bd. 102, S. 165. — Dahr und Wolff, Münch. med. Wschr. 1944, Bd. 23/24, S. 315. — Fanconi, Helv. paediatr. Acta, 1946, Suppl. 2. — Ders., Ann. paediatr. 1946, Bd. 4. — Gimson, Brit. Med. J. 1943, Bd. 2, S. 293. — Ders., Brit. Med. Bull. 1944, Bd. 2, S. 174. — Harrison and Meacock, J. Obstetr. Brit. Emp. 1945, Bd. 52, S. 36. — Hoare, Brit. Med. J. Bd. 2, S. 297. — Käser, Praxis 1945, S. 18. — Keel, Inaug.-Diss. Basel 1945. — Landsteiner und Wiener, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1940, Bd. 43, S. 223. — Dies., J. Exp. Med. 1941, Bd. 74, S. 309. — Langley and Stratton, Lancet 1944, Bd. 1, S. 145. — Dies., Brit. Med. Bull. 1944, Bd. 2, S. 175. — Levine, Burnham, Katzin and Vogel, Amer. J. Obstetr. 1941, Bd. 42, S. 925. — Levine und Wong, Amer. J. Obstetr. 1943, S. 832. — Race, Brit. Med. Bull. 1944, Bd. 2, S. 165. — Race und Taylor, Brit. Med. Bull. 1944, Bd. 2, S. 175. — Race, Taylor, Capell and McFarlane, Brit. Med. J. 1943, Bd. 2, S. 289. — Snyder, Science Bd. 101, S. 62. — Stern and Charles, Science Bd. 101, S. 305. — Taylor, Proc. Roy. Soc. Med. Bd. 36, S. 225. — Taylor und Race, Brit. Med. Bull. 1944, Bd. 2, S. 160. — Vereinigung Züricher Kinderärzte (Fanconi), Helv. paediatr. Acta 1946, Suppl. 2. — Desgl., Annales paediatr. 1946, Bd. 4. — Waller und Levine, Science Bd. 100, S. 453. — Wespi, Gynaekologia 1946, S. 47. — Wiener, Sonn und Belkin, J. Exp. Med. 1944, S. 79. — Wiener und Sonn, Science Bd. 100, S. 98. — Wiener, Science Bd. 100, S. 595. — Wiener und Sonn, Amer. J. Dis. Child. 1946, Bd. 71, S. 1. — Für weitere Literaturangaben verweise ich auf Käser, Gynaekologia 1947, Bd. 123, S. 6.

Herrn Prof. Dr. Th. K o l l e r, Herrn Prof. Dr. E. F r e u d e n b e r g
und Herrn Prof. Dr. T o m e s i k danke ich ergebenst für die gütige
Überlassung des Themas und des nötigen Materials. Mein herzlichster
Dank für ihre tatkräftige Hilfe und ihre wertvollen Ratschläge wäh-
rend der Ausführung der Arbeit gebührt Herrn Dr. H a u s e r, Herrn
Dr. S e i d e n b e r g und ganz besonders Herrn Dr. K ä s e r.

